

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Januar 2002 (31.01.2002)

PCT

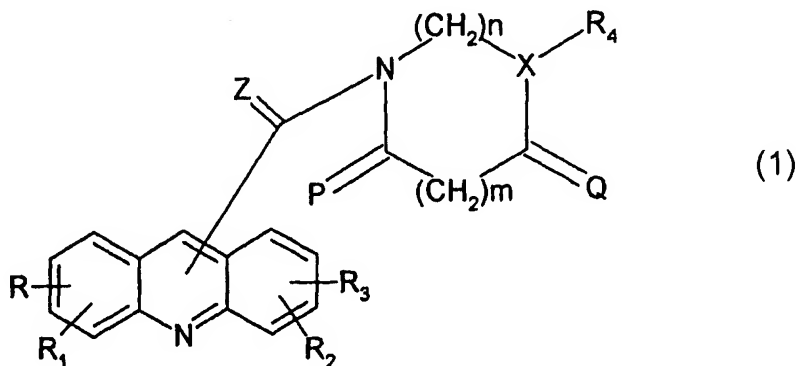
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/08194 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 219/04**, **A61K 31/473**, **A61P 35/00** (74) Anwalt: **ZENTARIS AG**; Patentabteilung, Meissner Strasse 35, 01445 Radebeul (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/08263** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BG, BR, BY, CN, CO, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Juli 2001 (18.07.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
100 35 927.2 21. Juli 2000 (21.07.2000) DE Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- (71) Anmelder: **ZENTARIS AG** [DE/DE]; Weismüllerstrasse 45, 60314 Frankfurt (DE).
- (72) Erfinder: **EMIG, Peter**; Ludwig-Erhard-Strasse 22, 63486 Bruchköbel (DE). **GÜNTHER, Eckhard**; Wingertstrasse 176, 63477 Maintal (DE). **BAASNER, Silke**; Dittersdorfer Strasse 42, 61137 Schöneck (DE). **BACHER, Gerald**; Kriegerstrasse 62, 82110 Germering (DE). **BECKERS, Thomas**; Passavantstrasse 26, 60596 Frankfurt (DE). **AUE, Beate**; Valentin-Hock-Strasse 32, 63762 Großostheim/Ringheim (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL HETEROARYL DERIVATIVES AND THE USE THEREOF AS PHARMACEUTICALS

(54) Bezeichnung: ACRIDIN-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to novel acridine derivatives of general formula (1), the production thereof and the use of the same as pharmaceuticals, especially for treating tumours.

(57) Zusammenfassung: EP0108261dung betrifft neue Acridin-Derivate der allgemeinen Formel (1), deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Tumoren.

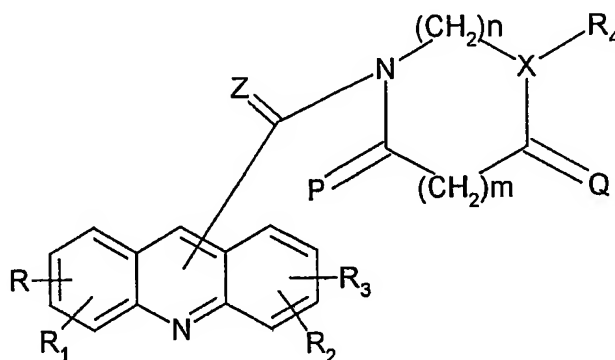
WO 02/08194 A1

## ACRIDIN-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

5

Die Erfindung betrifft neue Heteroaryl-Derivate der allgemeinen Formel 1, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Tumoren.

- 10 Gemäß einem Aspekt der Erfindung werden neue Acridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1



Formel 1

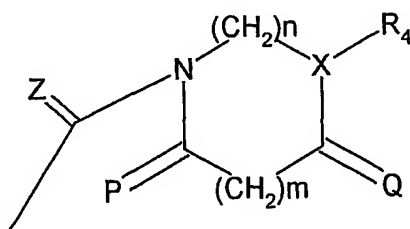
15 worin

- R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> wahlweise an den Acridin-Kohlenstoffatomen C<sub>1</sub> bis C<sub>9</sub> gebunden sein können, gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy oder Phenylethyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonyl-amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl,
- 20
- 25

Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise die Trifluormethylgruppe, Carboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, vorzugsweise Ethinyl oder Propargyl, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, vorzugsweise Cyanomethyl, Aryl, wobei der Arylrest unsubstituiert oder ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann, bedeuten,

15

Z Sauerstoff oder Schwefel ist, wobei der am Acridin-Heterocyclus substituierte Rest



20

an den C-Atomen C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> des Acridin-Ringgerüsts gebunden sein kann;

P, Q unabhängig voneinander für Sauerstoff oder jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH<sub>2</sub>-) stehen;

25

X Stickstoff oder C-R<sub>5</sub> ist, wobei R<sub>5</sub> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht

n, m unabhängig voneinander eine ganze Zahl zwischen 0-3 bedeuten, mit der Maßgabe, dass im Falle n=0 X eine CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-Gruppe, wobei R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub>

unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen, bedeutet und an dem der C=Z-Gruppe benachbarten Stickstoff-Atom ein Wasserstoff-Atom oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppe substituiert ist,

- 5 R<sub>4</sub> einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, 10 Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino oder Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann; einen (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-Rest, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest oder einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthaltenden (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl- oder (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden 15 mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl- oder (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl -Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonyl, mit einem oder mehreren 20 Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder 25 ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder 30 Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino, Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist, substituiert sein kann;

sowie deren Struktur- und Stereoisomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze; bereitgestellt.

5 So lassen sich beispielsweise die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1), welche ein oder mehrere Chiralitätszentren aufweisen und die als Racemate auftreten, nach an sich bekannten Methoden in ihre optischen Isomeren, also Enantiomere oder Diastereomere auftrennen. Die Trennung kann durch Säulentrennung an chiralen Pasen oder durch Umkristallisation aus einem  
10 optisch aktiven Lösungsmittel oder unter Verwendung einer optisch aktiven Säure oder Base oder durch Derivatisierung mit einem optisch aktiven Reagenzes, wie beispielsweise einem optisch aktiven Alkohol, und anschließender Abspaltung des Restes erfolgen.

15 Des weiteren können die erfindungsgemäßen Acridin-Derivate der allgemeinen Formel (1) in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure,  
20 Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Malonsäure, Embonsäure, Trifluoressigsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der Formel (1), falls diese eine ausreichend saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten,  
25 gewünschtenfalls in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt werden. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Lysin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

30

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden Acridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1 bereitgestellt, worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und

- R<sub>4</sub> einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino oder Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann;
- 5
- einen Phenyl-Rest oder einen Naphthyl-Rest, die jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylgruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino, Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist, substituiert sein können,
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis  
10 dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest oder 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis  
20 dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

25 einen 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit  
30 Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-,  
10 oder 8-Chinazolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxalinyln-Rest 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxalinyln-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-  
20 Chinoxalinyln-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

25 einen 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-Rest oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-  
30 Phthalazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy,



Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit  
10 Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, besonders bevorzugt 2-Methyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl,  
15 oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden  
20 mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder  
25 mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-Rest oder 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder  
30 mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,

Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyln-Rest oder 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyln-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyln-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyln- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyln-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyln-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyln- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyln-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und

der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridinyl-Rest, wobei der 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,

5 Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

10 einen 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

20 einen 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-

5 Benzthiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

10 einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, 15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

20 einen 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest oder 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, 25 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O)

substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest oder 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest oder 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest oder 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O)

5 substituiert sein kann und der 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

10 einen 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest oder 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder 15 mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

20 einen 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest oder 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit 25 Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder

zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann; bedeutet, sowie die Isomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und den pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze, davon.



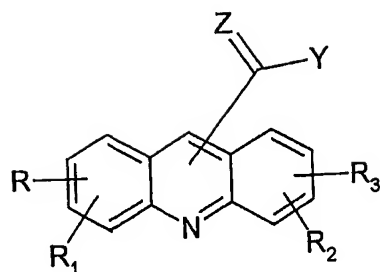
Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Acridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für Phenyl steht, welches unsubstituiert oder mit ein bis fünf gleich oder verschiedenen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxygruppen substituiert ist, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylgruppen verknüpft sein können.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Acridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für 3,5-Dimethoxyphenyl steht.

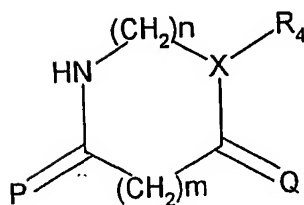
Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Acridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jeweils für ein vorstehend genannten Bedeutungen hat, Z für ein Sauerstoffatom und X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also- CH<sub>2</sub>-) stehen, m gleich Null ist und n für die ganze Zahl 2 steht.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Acridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils für ein Wasserstoffatom stehen, Z für ein Sauerstoffatom und X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also- CH<sub>2</sub>-) stehen, m gleich Null ist, n für die ganze Zahl 2 steht und R<sub>4</sub> für einen 3,5-Dimethoxyphenyl-Rest steht.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von Acridin-Derivaten nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch charakterisiert, dass eine Acridincarbonsäure der allgemeinen Formel (2), worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und Y für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, -O-Tosyl, -O-Mesyl oder Imidazolyl steht,



Formel 2



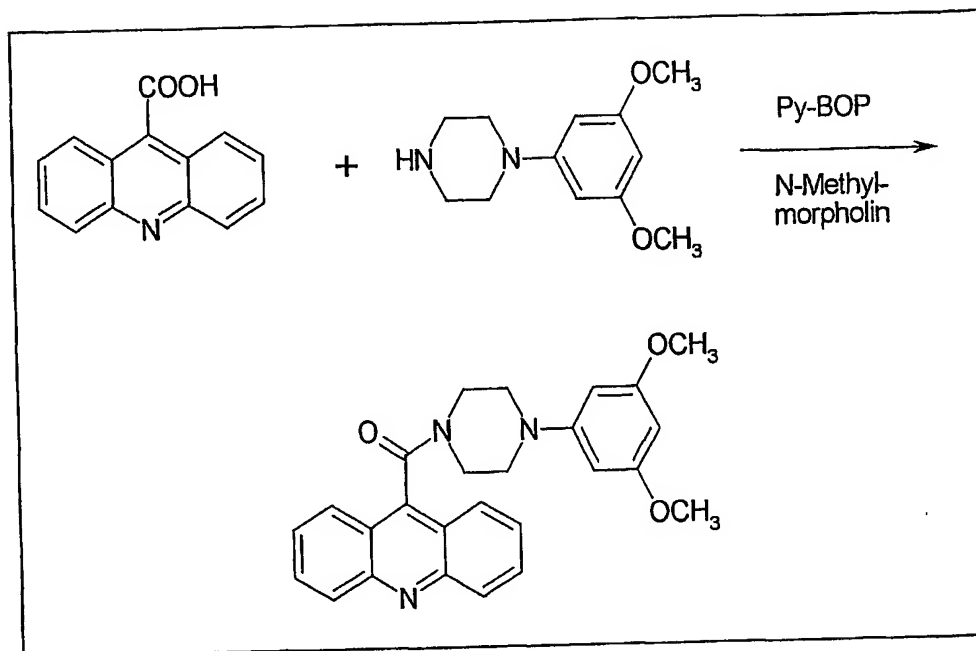
Formel 3

mit einem Amin der allgemeinen Formel (3), worin R<sub>4</sub>, P, Q, X, m und n die  
 5 vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, gegebenenfalls unter Verwendung  
 von Verdünnungs- und Hilfsmitteln unter Bildung der gewünschten Acridin-Derivate  
 umgesetzt wird.

#### 10 Syntheseweg:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 sind gemäß dem folgenden Schema 1  
 erhältlich:

## Schema 1



- 5 Die Ausgangsverbindungen (2) und (3) sind entweder im Handel erhältlich oder können nach an sich bekannten Verfahrensweisen hergestellt werden. Die Edukte (2) und (3) stellen wertvolle Zwischenverbindungen für die Herstellung der erfindungsgemäßen Acridin-Derivate der Formel (1) dar.
- 10 Die gegebenenfalls zu verwendenden Lösungs- und Hilfsmittel und anzuwendenden Reaktionsparameter wie Reaktionstemperatur und -dauer sind dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannt.

- Die erfindungsgemäßen Acridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) sind als
- 15 Arzneimittel, insbesondere als Antitumormittel, zur Behandlung von Säugetieren, insbesondere dem Menschen, aber auch für Haustiere wie Pferde, Kühe, Hunde, Katzen, Hasen, Schafe, Geflügel und dergleichen geeignet.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Bekämpfung von Tumoren in Säugetieren, insbesondere beim Menschen bereit gestellt, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass mindestens ein Acridin-Derivat gemäß der allgemeinen Formel (1) einem Säugetier in einer für die Tumorbehandlung wirksamen Menge verabreicht wird. Die für die Behandlung zu verabreichende therapeutisch effektive Dosis des jeweiligen erfindungsgemäßen Acridin-Derivates richtet sich u.a. nach der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung, dem Alter und Geschlecht des Patienten, der Art der Verabreichung und der Dauer der Behandlung. Die Verabreichung kann oral, rectal, buccal (z.B. sublingual), parenteral (z.B. subkutan, intramuskulär, intradermal oder intravenös), topisch oder transdermal erfolgen.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Arzneimittel zur Tumorbehandlung bereitgestellt, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie als wirksamen Bestandteil mindestens ein Acridin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfs-, Zusatz- und Trägerstoffen enthalten. Es kann sich dabei um festen, halbfeste, flüssige oder Aerosol-Zubereitungen handeln. Geeignete feste Zubereitungen sind beispielsweise Kapseln, Pulver, Granulate, Tabletten. Geeignete halbfeste Zubereitungen sind beispielsweise Salben, Cremes, Gele, Pasten, Suspensionen, Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Öl-Emulsionen. Geeignete flüssige Zubereitungen sind beispielsweise sterile wässrige Zubereitungen für die parenterale Verabreichung, die isoton mit dem Blut des Patienten sind.

Die Erfindung soll anhand des nachfolgenden Beispiels näher erläutert werden, ohne darauf beschränkt zu sein.

#### Ausführungsbeispiel

**1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-(9-acridinyl-carbonyl) piperazin  
(D-43411)**

8g (35,84 mMol) Acridin-9-carbonsäure wurden unter Rühren in 300 ml DMF vorgelegt. Zu dem Gemisch gab man unter weiterem Rühren nacheinander 5,79g (57,34 mMol) N-Methylmorpholin, sodann eine Lösung von 24,24g (46,59 mMol) Py-BOP (1-Benzotriazolyl-  
5 tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat) und 7,96 (35,81 mMol) 1-(3,5-Dimethoxyphenyl) piperazin in 50 ml DMF. Es wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das DMF im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60, Fa. Merck AG, Darmstadt) unter Anwendung des Elutionsmittels Dichlormethan/Methanol (95:5 V/V) gereinigt.

10 Ausbeute: 12,9g (84,2% d.Th.)

Fp.: 172-175°C

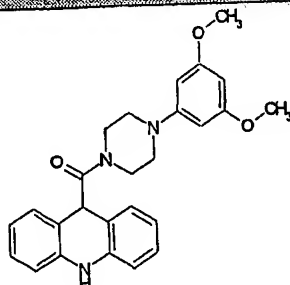
### 15 1. Anti-proliferative Wirkung an verschiedenen Tumor Zelllinien

Die Substanz D-43411 wurde in einem Proliferationstest an etablierten  
20 Tumorzelllinien auf ihre anti-proliferative Aktivität hin untersucht. Der verwendete Test bestimmt die zelluläre Dehydrogenase Aktivität und ermöglicht eine Bestimmung der Zellvitalität und indirekt der Zellzahl. Bei den verwendeten Zelllinien handelt es sich um die humane Cervixkarzinom Zelllinie KB / HeLa (ATCC CCL17), die murine lymphozytäre Leukämie L1210 (ATCC CCL-219), die humane  
25 Brustadenokarzinomlinie MCF7 (ATCC HTB22) und die ovariale Adenokarzinomlinie SKOV-3 (ATCC HTB77). Es handelt sich hierbei um sehr gut charakterisierte, etablierte Zelllinien, die von ATCC erhalten und in Kultur genommen wurden.

Die in Tab. 1 gezeigten Ergebnisse belegen eine sehr potente anti-proliferative  
30 Wirkung von D-43411 an den Zelllinien SKOV-3, L-1210 und HeLa/KB. Aufgrund der Besonderheit des langsamen Wachstums der MCF7 Linie ist die Wirkung von D-43411 im Versuchszeitraum von 48h nur gering (18% Hemmung bei 3.16 µg/ml; daher Angabe >3.16).

**Tab. 1** Zytotoxizität an Tumorzelllinien in-vitro  
(Werte bestimmt aus 5 Substanzkonzentrationen)

5

| D-Nummer | Struktur   | MG  | XTT - Assay IC <sub>50</sub> [µg/ml] |         |         |       |
|----------|--|-----|--------------------------------------|---------|---------|-------|
|          |  |     | SKOV-3                               | L1210   | KB/HeLa | MCF7  |
| D-43411  |  | 429 | <0.0003                              | <0.0003 | <0.0003 | >3.16 |

## 2. Methode

10

### XTT-Test auf zelluläre Dehydrogenase-Aktivität

- 15 Die adherent wachsenden Tumorzelllinien HeLa/KB, SKOV-3 und MCF7 sowie die in Suspension wachsende L1210 Leukämielinie wurden unter Standardbedingungen im Begasungsbrutschrank bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und 95% Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Versuchstag 1 werden die adherenten Zellen mit Trypsin / EDTA abgelöst und durch Zentrifugation pelletiert. Nachfolgend wird das Zellpellet im RPMI Kulturmedium in
- 20 der entsprechenden Zellzahl resuspendiert und in eine 96-well Mikrotiterplatte umgesetzt. Die Platten werden dann über Nacht im Begasungsbrutschrank kultiviert.

Die Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt und am Versuchstag 2 mit Kulturmedium in den entsprechenden Konzentrationen verdünnt. Die Substanzen in Kulturmedium werden dann zu den Zellen gegeben und für 45h im Begasungsbrutschrank inkubiert. Als Kontrolle dienen Zellen, die nicht mit

5 Testsubstanz behandelt werden.

Für das XTT-Assay werden 1mg/ml XTT (Natrium 3'-[1-(phenylaminocarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro)benzensulfonsäure) in RPMI-1640 Medium ohne Phenolrot gelöst. Zusätzlich wird eine 0,383 mg/ml PMS (N-Methyl Dibenzopyrazine

10 Methylsulfat) Lösung in Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) hergestellt. Am Versuchstag 4 wird auf die Zellplatten, die inzwischen 45 h mit den Testsubstanzen inkubiert wurden, 75µl/well XTT-PMS-Mischung pipettiert. Dazu wird kurz vor Gebrauch die XTT-Lösung mit der PMS-Lösung im Verhältnis 50:1 (Vol:Vol) gemischt. Anschließend werden die Zellplatten im Begasungsbrutschrank für weitere

15 3h inkubiert und im Photometer die optische Dichte ( $OD_{490nm}$ ) bestimmt.

Mittels der bestimmten  $OD_{490nm}$  wird die prozentuale Hemmung relativ zur Kontrolle berechnet. Die anti-proliferative Wirkung wird mittels einer Regressionsanalyse abgeschätzt.

## 20 Beispiel I

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

|    |                         |          |
|----|-------------------------|----------|
|    | (1) Wirkstoff           | 50,0 mg  |
|    | (2) Milchzucker         | 98,0 mg  |
| 25 | (3) Maisstärke          | 50,0 mg  |
|    | (4) Polyvinylpyrrolidon | 15,0 mg  |
|    | (5) Magnesiumstearat    | 2,0 mg   |
|    | Summe:                  | 215,0 mg |

## 30 Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt.

5 Beispiel II

Kapsel mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

|    |                              |          |
|----|------------------------------|----------|
|    | (1) Wirkstoff                | 50,0 mg  |
|    | (2) Maisstärke getrocknet    | 58,0 mg  |
| 10 | (3) Milchzucker pulverisiert | 50,0 mg  |
|    | (4) Magnesiumstearat         | 2,0 mg   |
|    | Summe:                       | 160,0 mg |

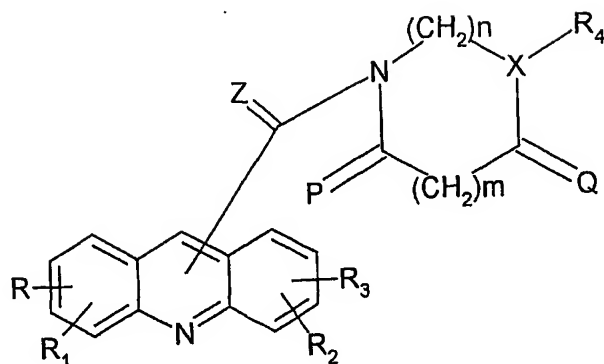
Herstellung:

- 15 (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.



# Patentansprüche

## 1. Acridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1



Formel 1

5

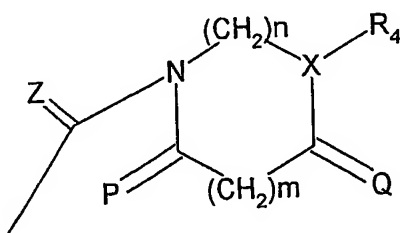
worin

- R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> wahlweise an den Acridin-Kohlenstoffatomen C<sub>1</sub> bis C<sub>9</sub> gebunden sein  
können, gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander  
Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-  
Cycloalkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl,  
vorzugsweise Acetyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy,  
Halogen, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy oder Phenyl-  
ethyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl-amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
alkyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl,  
Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen  
substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise die Trifluormethylgruppe,  
Carboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkenyl, vorzugsweise Allyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, vorzugsweise Ethinyl oder  
Propargyl, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl,  
vorzugsweise Cyanomethyl, Aryl, wobei der Arylrest unsubstituiert oder  
ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, geradkettigem  
oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy,

25

geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann, bedeuten,

Z Sauerstoff oder Schwefel ist, wobei der am Acridin-Heterocyclus substituierte Rest



an den C-Atomen C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> des Acridin-Ringgerüsts gebunden sein kann;

15 P, Q unabhängig voneinander für Sauerstoff oder jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH<sub>2</sub>-) stehen;

X Stickstoff oder C-R<sub>5</sub> ist, wobei R<sub>5</sub> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht

20 n, m unabhängig voneinander eine ganze Zahl zwischen 0-3 bedeuten, mit der Maßgabe, dass im Falle n=0 X eine CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-Gruppe, wobei R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen, bedeutet und an dem der C=Z-Gruppe benachbarten Stickstoff-Atom ein Wasserstoff-Atom oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppe substituiert ist,

25

R<sub>4</sub> einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl,

Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann; einen (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-Rest, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest oder einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthaltenden (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl- oder (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl- oder (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist, substituiert sein kann;

sowie deren Struktur- und Stereoisomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze.

2. Acridin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R, R1, R2, R3, X, Z, P, Q, n und m die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen und

- 5 R4 einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino oder Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
10 Alkylamino substituiert sein kann;
- einen Phenylring oder einen Naphthylring, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
15 Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
20 Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
25 Alkylamino, Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist, substituiert sein können,
- einen 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest oder 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach  
30 gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5

einen 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

10

15

einen 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest oder 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

20

25

einen 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino,

30

Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5

einen 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15

einen 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

20

25

einen 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalaziny-Rest oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalaziny-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalaziny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

30

Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5

einen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, besonders bevorzugt 2-Methyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

10

15

einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

20

25

einen 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-Rest oder 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,

30

5 Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

10 einen 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-Rest oder 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

20 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und



der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5,- oder 6-Pyridyl-Rest, wobei der 2-, 3-, 4-, 5,- oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5,- oder 6-Pyridyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5,- oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4,- oder 5-Thienyl-Rest oder 2-, 3-, 4,- oder 5-Thienyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4,- oder 5-Thienyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-

- (C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;
- 5 einen 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen,
- 10 Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;
- 15 einen 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest unsubstituiert
- 20 oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-
- 25 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;
- einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen
- 30 oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy,

Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, 10 Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest oder 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, 20 Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

25 einen 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, 30 Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest oder 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit  
10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest oder 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest  
20 unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

25 einen 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest oder 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert  
30 oder mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder

mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest oder 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, 10 Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest oder 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, 20 Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

25 einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, 30 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, 10 Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

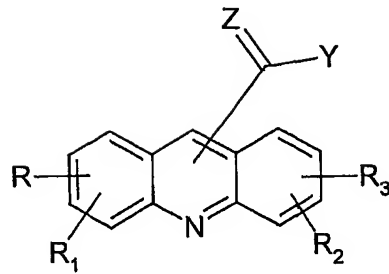
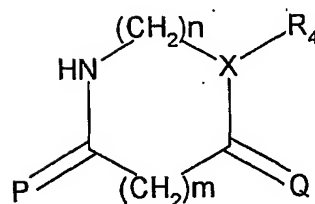
15 einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, 20 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann; bedeutet.

25

3. Acridin-Derivate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für Phenyl steht, welches unsubstituiert oder mit ein bis fünf gleich oder verschiedenen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxygruppen substituiert ist, wobei benachbarte 30 Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylen-Gruppen verknüpft sein können.

4. Acridin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, P, Q, X, Z, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für 3,5-Dimethoxyphenyl steht.
- 5 5. Acridin-Derivate nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>4</sub> die vorstehend genannten Bedeutungen besitzt, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils für ein Wasserstoffatom stehen, Z für ein Sauerstoffatom und X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also –CH<sub>2</sub>–) stehen und m gleich Null ist und n für die ganze Zahl 2 steht.
- 10 6. Acridin-Derivate nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jeweils für ein Wasserstoffatom stehen, Z für ein Sauerstoffatom und X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also –CH<sub>2</sub>–) stehen und m gleich Null ist und n für die ganze
- 15 Zahl 2 steht und R<sub>4</sub> für 3,5-Dimethoxyphenyl steht.
7. Acridin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 20 8. Verwendung der Acridin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren in Säugetieren.
9. Verfahren zur Herstellung von Acridin-Derivaten nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass eine Acridincarbonsäure der allgemeinen
- 25 Formel (2), worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und Y für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, -O-Tosyl, -O-Mesyl oder Imidazolyl steht,

39

**Formel 2****Formel 3**

mit einem Amin der allgemeinen Formel (3), worin R<sub>4</sub>, X, P, Q, m und n die  
vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, gegebenenfalls unter Verwendung  
5 von Verdünnungs- und Hilfsmitteln unter Bildung des gewünschten Acridin-Derivates  
umgesetzt wird.

10. Verfahren zur Behandlung von Tumoren in Säugetieren, dadurch  
gekennzeichnet, dass mindestens ein Acridin-Derivat nach einem der  
10 Ansprüche 1 bis 6 dem Säugetier in einer für die Tumorbehandlung wirksamen  
Dosis verabreicht wird.

11. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass es als wirksamen Bestandteil  
mindestens ein Acridin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 gegebenenfalls  
15 zusammen mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfs-, Zusatz- und  
Trägersstoffen enthält.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/08263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D219/04 A61K31/473 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y          | EBCID, M. Y. ET AL.: "Synthesis and antitumor activity of some 4-{4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-carboxylacridin-9-ylamino}-benzenesulfonamide derivatives"<br>BULL. FAC. PHARM.,<br>vol. 32, no. 3, 1994, pages 361-368,<br>XP001037725<br>the whole document<br>---<br>-/-- | 1-11                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2001

Date of mailing of the international search report

11/01/2002

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.  
PCT/EP 01/08263

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y          | <p>ATWEEL G J ET AL: "POTENTIAL ANTITUMOR AGENTS. 50. IN VIVO SOLID-TUMOR ACTIVITY OF DERIVATIVES OF N-'2-(DIMETHYLAMINO)ETHYLACRIDINE-4-CARBOXAMIDE"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 30, no. 4, 1987, pages 664-669, XP002051603</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>the whole document</p> | 1-11                  |
| Y          | <p>WO 98 00402 A (CHUNG SUN GAN ; LEE YOUNG HEE (KR); CHO EUI HWAN (KR); JOO JEONG HO)</p> <p>8 January 1998 (1998-01-08)</p> <p>page 106-118; claim 1</p>  | 1-11                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ☐ nal Application No  
PCT/EP 01/08263

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9800402      A                         | 08-01-1998          | KR      204320 B1          | 15-06-1999          |
|   |                     | KR      204319 B1          | 15-06-1999          |
|   |                     | KR      204318 B1          | 15-06-1999          |
|   |                     | KR      197111 B1          | 15-06-1999          |
|   |                     | AU      713171 B2          | 25-11-1999          |
|   |                     | AU      3464297 A          | 21-01-1998          |
|   |                     | BG      102286 A           | 31-08-1999          |
|   |                     | BR      9706540 A          | 20-07-1999          |
|   |                     | CA      2230960 A1         | 08-01-1998          |
|   |                     | CN      1196724 A          | 21-10-1998          |
|   |                     | CZ      9800593 A3         | 15-07-1998          |
|   |                     | EP      0850222 A1         | 01-07-1998          |
|   |                     | JP      3032303 B2         | 17-04-2000          |
|   |                     | JP      11501680 T         | 09-02-1999          |
|   |                     | WO      9800402 A1         | 08-01-1998          |
|   |                     | NO      980856 A           | 27-04-1998          |
|   |                     | NZ      329847 A           | 28-01-1999          |
|   |                     | PL      325341 A1          | 20-07-1998          |
|   |                     | RU      2146254 C1         | 10-03-2000          |
|   |                     | SK      27598 A3           | 04-11-1998          |
|   |                     | TR      9800371 T1         | 22-06-1998          |
|   |                     | US      6028195 A          | 22-02-2000          |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08263

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C07D219/04 A61K31/473 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Y          | EBCID, M. Y. ET AL.: "Synthesis and antitumor activity of some 4-{4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-carboxylacridin-9-ylamino}-benzenesulfonamide derivatives"<br>BULL. FAC. PHARM.,<br>Bd. 32, Nr. 3, 1994, Seiten 361-368,<br>XP001037725<br>das ganze Dokument<br>---<br>-/-- | 1-11               |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Dezember 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/01/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lauro, P

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08263

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |  |                     |
|--|--|---------------------|
| Kategorie*   | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Beitr. Anspruch Nr. |
| Y  | <p>ATWEEL G J ET AL: "POTENTIAL ANTITUMOR AGENTS. 50. IN VIVO SOLID-TUMOR ACTIVITY OF DERIVATIVES OF N-'2-(DIMETHYLAMINO)ETHYL!ACRIDINE-4-CARBOXAMIDE"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 30, Nr. 4, 1987, Seiten 664-669, XP002051603</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>das ganze Dokument</p> <p>----</p> | 1-11                |
| Y  | <p>WO 98 00402 A (CHUNG SUN GAN ;LEE YOUNG HEE (KR); CHO EUI HWAN (KR); JOO JEONG HO)</p> <p>8. Januar 1998 (1998-01-08)</p> <p>Seite 106-118; Anspruch 1</p> <p>-----</p>   | 1-11                |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/08263

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9800402      A                                  | 08-01-1998                    | KR      204320 B1                 | 15-06-1999                    |
|  |                               | KR      204319 B1                 | 15-06-1999                    |
|  |                               | KR      204318 B1                 | 15-06-1999                    |
|  |                               | KR      197111 B1                 | 15-06-1999                    |
|  |                               | AU      713171 B2                 | 25-11-1999                    |
|  |                               | AU      3464297 A                 | 21-01-1998                    |
|  |                               | BG      102286 A                  | 31-08-1999                    |
|  |                               | BR      9706540 A                 | 20-07-1999                    |
|  |                               | CA      2230960 A1                | 08-01-1998                    |
|  |                               | CN      1196724 A                 | 21-10-1998                    |
|  |                               | CZ      9800593 A3                | 15-07-1998                    |
|  |                               | EP      0850222 A1                | 01-07-1998                    |
|  |                               | JP      3032303 B2                | 17-04-2000                    |
|  |                               | JP      11501680 T                | 09-02-1999                    |
|  |                               | WO      9800402 A1                | 08-01-1998                    |
|  |                               | NO      980856 A                  | 27-04-1998                    |
|  |                               | NZ      329847 A                  | 28-01-1999                    |
|  |                               | PL      325341 A1                 | 20-07-1998                    |
|  |                               | RU      2146254 C1                | 10-03-2000                    |
|  |                               | SK      27598 A3                  | 04-11-1998                    |
|  |                               | TR      9800371 T1                | 22-06-1998                    |
|  |                               | US      6028195 A                 | 22-02-2000                    |

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. Januar 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/008194 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 219/04, A61K 31/473, A61P 35/00 (74) Anwalt: ZENTARIS AG; Patentabteilung, Meissner  
Strasse 35, 01445 Radebeul (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08263 (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BG, BR, BY, CN, CO, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Juli 2001 (18.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 35 927.2 21. Juli 2000 (21.07.2000) DE Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder: ZENTARIS AG [DE/DE]; Weismüllerstrasse 45, 60314 Frankfurt (DE). (48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten Fassung: 8. Mai 2003

(72) Erfinder: EMIG, Peter; Ludwig-Erhard-Strasse 22, 63486 Bruchköbel (DE). GÜNTHER, Eckhard; Wingertstrasse 176, 63477 Maintal (DE). NICKEL, Bernd; Allee-Strasse 35, 64367 Mühlthal (DE). BAASNER, Silke; Dittersdorfer Strasse 42, 61137 Schöneck (DE). BACHER, Gerald; Kriegerstrasse 62, 82110 Germering (DE). BECKERS, Thomas; Passavantstrasse 26, 60596 Frankfurt (DE). AUE, Beate; Valentin-Hock-Strasse 32, 63762 Großostheim/Ringheim (DE). (15) Informationen zur Berichtigung:  
siehe PCT Gazette Nr. 19/2003 vom 8. Mai 2003, Section II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/008194 A1

(54) Title: NOVEL HETEROARYL DERIVATIVES AND THE USE THEREOF AS PHARMACEUTICALS

(54) Bezeichnung: ACRIDIN-DERIVATE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to novel acridine derivatives of general formula (1), the production thereof and the use of the same as pharmaceuticals, especially for treating tumours.

(57) Zusammenfassung: EP0108261dung betrifft neue Acridin-Derivate der allgemeinen Formel (1), deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Tumoren.